

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/937365
PCT/JP00/01801

JP00/01801
日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

13.04.00

E3U

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 3月26日

REC'D 05 JUN 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第084395号

出 願 人

Applicant (s):

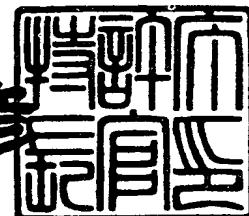
サンスター株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 5月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3036936

【書類名】 特許願

【整理番号】 3F9JP

【提出日】 平成11年 3月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D311/62

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市長田区浜添通 1 - 4 - 1 3

【氏名】 小谷 麻由美

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市真上町 6 - 1 8 - 1 9

【氏名】 藤田 晃人

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室 1 - 1 0 - 6 - 3 0 3

【氏名】 松本 元伸

【特許出願人】

【識別番号】 000106324

【氏名又は名称】 サンスター株式会社

【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【選任した代理人】

【識別番号】 100109438

【弁理士】

【氏名又は名称】 大月 伸介

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803926

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】 I 型アレルギー予防食品組成物、肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物及び I 型アレルギー予防乃至治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ケンフェロール-3-グルコシドを含有する I 型アレルギー予防食品組成物。

【請求項 2】 ケンフェロール-3-グルコシドを含有する肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物。

【請求項 3】 ケンフェロール-3-グルコシドを含有する I 型アレルギー予防乃至治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ケンフェロール-3-グルコシドを含有する I 型アレルギー予防食品組成物、肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物及び I 型アレルギー予防乃至治療剤に関する。

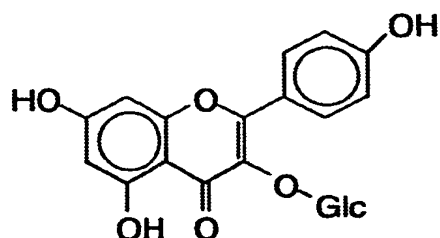
【0002】

【従来の技術】

近年、植物に含有される種々の物質に抗アレルギー作用があることが報告されている。例えばフラボノイドの一種であるケンフェロールに関しては I 型アレルギーの抑制効果が報告されている。しかし、その効果は十分ではない。一方、ケンフェロールの配糖体の 1 つであり、一般式(1)

【0003】

【化 1】



【0004】

で表されるケンフェロール-3-グルコシド（以下、「アストラガリン」という場合がある）のⅠ型アレルギー抑制効果は報告されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れたⅠ型アレルギー抑制効果を有する化合物を有効成分として含有する、Ⅰ型アレルギーの予防乃至治療効果を有する食品組成物及び医薬組成物、並びに肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、ケンフェロール-3-グルコシド（アストラガリン）が、Ⅰ型アレルギーのスクリーニングにおいて、マウス受身皮膚アナフィラキシー抑制効果に非常に優れていることを見出し本発明を完成した。

【0007】

即ち、本発明は、下記の各項に示す発明を提供するものである。

項1 ケンフェロール-3-グルコシドを含有するⅠ型アレルギー予防食品組成物。

項2 ケンフェロール-3-グルコシドを含有する肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物。

項3 ケンフェロール-3-グルコシドを含有するⅠ型アレルギー予防乃至治療剤。

【0008】

【発明の実施の形態】

1. I型アレルギー予防食品組成物

本発明の食品組成物は、I型アレルギーが関与するアレルギー性疾患の予防に用いることができる。

【0009】

I型アレルギーが関与するアレルギー性疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患（アトピー）、アレルギー性接触皮膚炎、花粉症、蕁麻疹等が挙げられる。これらの中でも、本発明食品組成物は、花粉症、アトピー性皮膚炎の予防用の食品として好ましく使用できる。

【0010】

本発明食品組成物に含有されるケンフェロール-3-グルコシド（アストラガリン）は、公知の方法により合成することができる。また、アストラガリンは種々の植物中に含有されている成分であるので、植物由来のものであってもよい。植物由来の場合は、アストラガリンを含有する植物を公知の方法で抽出、精製等して用いることができる。

【0011】

アストラガリンを多く含む植物としては、柿の葉、アマチャヅル、ギムネマ、グアバ、クコ、クマザサ、ジャスミン、スギナ、ドクダミ、ハトムギ、ビワの葉、煎茶、甜茶等が好ましく例示され、さらに以下の学名のものが例示される。

【0012】

Securigera securidacea(L.) Deg. et Dorfl.(Fabaceae) seed, *Vahlia capensis*, ~~Moroheiya Vietnamese Corchorus olitorius L. (Tiliaceae)~~ (モロヘイヤ), *Alsophila spinulosa* (Hook) Tryon., *Camellia sinensis* O. Kuntze (トウチャ<ツバキ科>), *Ochradenus baccatus.*, *Milkvetch root (Radix Astragal)*, *Glycyrrhiza uralensis* Ficsh(Leguminosae) (ウラルカンゾウ), *zhong feng naomai tong oral liquid*, *Mussaenda arcuata* Lam. ex Poiret (コンロンカ<アカネ科>), *Eupatorium cannabinum* L. (アサバヒヨドリ<キク科>), *persimmon Dispyros kaki* (カキ<カキノキ>), *Wikstroemia indica* (リョウ

カオウ<ジンチョウゲ科>), *Dianthus barbatus* cv. ("China Doll", Caryophyllaceae) (ナデシコ), *Anodendron affine* Durce. (サカキカズラ), *Coronilla varia* L. (タマザキフジ), *Magnolia fargesii* (モクレン), *Ailanthus altissima* (ニワウルシ), *Aralia continentalis kitagawa* (Araliaceae) (ウド), *Tribulus terrestris* Linn (シツリ<ハマビシ科>), *Ochna obtusata* (Ochnaceae), *Hedera helix* L. (Araliaceae) (セイヨウキヅタ<ウコギ科>), *Impatiens balsamina* L. (ホウセンカ<ツリフネソウ科>), *Circaea lutetiana* ssp. *Canadensis* (ウシタキソウ<ヤナギゴケ科>), *Herniaria mauritanica* Murbeck (<ナデシコ科>), *Glycyrrhiza globra* (ナンキンカンゾウ), *Glycyrrhiza echinata*, *Glycyrrhiza pallidiflora* (イヌカンゾウ<マメ科>), *Glycyrrhiza foetida*, *Aconitum pseudolaeve* var. *erectum* (ソウウズ), saffron (*Crocus sativus*) (サフラン), *Cucurbita pepo* L. (テッポウウリ<ウリ科>), *Pulmonaria officinalis* (ヤクヨウヒメムラサキ<ムラサキ科>), *Potentilla anserina* L. (Rosaceae) (ヨウシュツルキンバイ<バラ科>), *Phyllanthus emblica* (ユカン<トウダイグサ科>), *Quercus pedunculata* (カシ<ブナ科>), *Rumex cyprius* (ナガバギシギシ<タデ科>), *Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* (カシ<シクシン科>), *Terminalia horrida*, *Corchorus olitorius* L. (ツナソ<シナノキ科>), *Polygonum aviculare* (ミチヤナギ<タデ科>), *Kummerowia striata* (ヤハズソウ<マメ科>), *Morus alba* L. (ヤマグワ), *Agrimonia eupatoria* (キンミズヒキ<バラ科>), *drosera rotundifolia* L. (Droseraceae) (モウセンゴケ<モウセンゴケ科>), *Lysimachiae herba*, *Lysimachia christinae* var. *typica* (カロオウ<サクラソウ科>), *Scolymus hispanicus* (キバナアザミ)。

【0013】

また、以下の学名の植物も挙げられる。

Euonymus species (ニシキギ<ニシキギ科>), *Morus insignis* (クワ<クワ科>), *Pyrrosia lingua* (セキイ<ウラボシ科>), *Apocynum venetum* L. (ラフマ<キョウチクトウ科>), *Poacynum hendersonii* (Hook f.) woodson, *Hedyosmum bonplandianum*, H.B.K. (Chloranthaceae), *Carthamus tinctorius* (ベニバナ<

キク科>), *Orostachys japonicus* (ガシヨウ<ベンケイソウ科>), *Eucommia ulmoides* (トチュウ<トチュウ科>), *Polygonum cognatum* (サブシリョウ<タデ科>), *Erythroxylon myrsinites*, *Mussaenda arcuata* (ギョクヨウキンカ<アカネ科>), *Escallonia illinita* Presl., *Helichrysum italicum* G. Don (comp. ositae), *Artemisia annua* L. (クソニンジン<キク科>), *Astragalus aitosen sis* (チダケサシ<ユキノシタ科>), *Eupatorium guayanum*, *Helichrysum species*, *Diplazium nipponicum* TAGAWA (シケシダ<ウラボシ科>), *Festuca Argentina*, *Athaea officinalis*, *Tinospora malabarica* Miers (シヨウライトウ<ツヅラフジ科>), *Coronilla varia* L., Chinese tallow tree (*Sapium sebiferum*) (ナンキンハゼ<トウダイグサ科>), fern *Lygodium flexuosum* (ナガハカニクサ<カニクサ科>), *Asanthus*, *Helichrysum graveolens*, *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. (シロイヌナズナ), *Cleome droserifolia* (ビヤクカサイ<フウチョウソウ科>), *Helichrysum sanguineum*, *Helichrysum noeanum* Boiss. (Asteraceae), *Epilobium fleischeri*, *Epilobium adenocaulon*, *Epilobium palustre* (ホソバアカバナ<アカバナ科>), *Astrantia major* L. (トウナンカ<ウリ科>), *Hirschfeldia incana*., *Digitalis lanata* (ゴマソウ<ゴマノハグサ科>), *Quercus ilex* L. (カシ<ブナ科>), *Smyrniump. perfoliatum* (スミルニウム・ペルフオリア・トオム<セリ科>), *Smyrniump. creticum*, *Smyrniump. rotundifolium*, *Ascarina lucida*, *Helichrysum armenium*, *Maclura pomifera* fruit (ハマグワ<クワ科>), *Castanea sativa* Mill (ボウリツ<ブナ科>), *Tussilago farfara* L. (カントウ<キク科>), *Anchusa officinalis* L. (アルカネット<ムラサキ科>), *Cyathea contaminans* Copel (ヘゴ<ヘゴ科>), *Solidago virgaurea* L. var. *leiocarpa* (Benth.) A. (コガネギク<キク科>), *Helichrysum plicatum* DC. ssp. *polyphyllum* (Ledeb.) Davis-Kupicha, *Choisya ternata* Kunth, *Pteridium aquilinum* var. *latiusculum* IV. (シダレヤナギ<ヤナギ科>), *Isopyrum thalictroides* L. II. ジュウロクジンジカ<キンポウゲ科>.

【0014】

上記した以外にも、下記の学名の植物にもアストラガリンが含まれる。

Cassia obtusifolia L. (チンネベリセンナ<マメ科>), *Helichrysum plicatum*

DC, *Convallaria maialis* (スズラン<ユリ科>), *Falcaria vulgaris* Bernh. (Umbelliferae), *Umckaloabo*, *Clitoria ternatea* L. (チョウマメ), *Larix needles*. (コウサン<マメ科>), *Helichrysum orientale*(L.)Gaertner, *Ageratum mexicanum* Sims. (Compositae) (カッコウアザミ<キク科>), *Ribes nigrum* (サンショウベイ<ユキノシタ科>), *Mangifera indica*, *Synadenium carinatum*, *Papaver radicum* (ケシ<ケシ科>), *Loropetalum Chinense*. (トキワマンサク<マンサク科>), *Scot pine* (*Pinus sylvestris* L.)(マツノキ), *Cuscuta australis* R. Br. (マメダオシ<ヒルガオ科>), *Allium victorialis* L. (ギョウジャニンニク<ユリ科>), *Sapium japonicum* (Euphorbiaceae) (ハマネナシカズラ<ヒルガオ科>), *Euphorbia pekinensis*. (タカトウダイ<トウダイグサ科>), *Viburnum awabuki* (ガマズミ<スイカズラ科>), *Ilex centrochinensis*. (ヒイラギモチ<モチノキ科>), *Polygonum aviculare*. (ニワヤナギ<タデ科>), *Atractylodes lancea* DC.(Composieae)(ホソバオケラ<キク科>), *carthami flos.*, *Lonicera japonica*. (スイカズラ<スイカズラ科>), *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (カンゾウ<マメ科>), *Althaea officinalis* var. *russalka*. (タチアオイ<アオイ科>), *Alhagi persarum* Boiss. and Buhse. (ラクダシ<マメ科>), *Quercus-ilex* (クヌギ<ブナ科>), *Mulberry leaves* (クワノハ), *Hippophae-phamnoides* (シャキヨク<グミ科>), *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mogholicus* (Bge.)Hsiao (キバナオオギ<マメ科>), *Fengrutong granule*, *Cirsium setosum* (アレチアザミ<キク科>), *Analphalis contorta* Hooker (ヤハズハハコ<キク科>), *beggarticks*(*Bidens parviflora*) (ホソバセンドングサ<キク科>), *tormentil* (トウメンテイル<バラ科>), *Apocynum hendersonii* Hook. F. (ラフマ<キョウチクトウ科>), *Astragalus dipelta* (ハクヨウキョクトウ<マメ科>), *Gliricidia sepium*, *Cyclachaena xanthifolia*, *Helichrysum noeanum* Boiss.(Asteraceae), *Persica vulgaris* (モモ), *Rhododendron micranthum* Turcz (シヨウカトケン<ツツジ科>), *Viburnum urceolatum* (コケカンジョウ<スイカズラ科>), *Salix caprea* (ゴソウリュウ), *Salix alba* (シャリュウ<ヤナギ科>), *Orobis vernus*, *Lepidium draba* (マメグンバイナズナ<アブラナ科>), *Lepidium ruderae*, *Onobrychis pulchella* (イガマ

メ<マメ科>), *Onobrychis tanaitica*, *Onobrychis arenaria*, *Asclepias incarnata* (トウワタ<カガイモ科>), *Orchis sambucina* (リュウトウラン<ラン科>), *Astragalus ammodendron* (オウギ<マメ科>), *Syringa vulgaris* leaves (ボウバチヨウコウ<モクセイ科>), *Picea obovata* needles (ピケア<マツ科>), *Osmunda japonica* (ゼンマイ<オシダ科>), *Potentilla tanacerifolia* (ケンモウサイマインリョウサイ<バラ科>), *Astragalus flexus*, *Aesculus indica.*, *Doronicum macrophyllum*, *Doronicum oblongifolium*, *Astragalus testiculatus*, *Pteridaceae*, *Onobrychis vassiltschenkoi*, *Fraxinus raibocarpa* (タイハクバイモ<ユリ科>), *Boehmeria tricuspis* (コアカソ<イラクサ科>), *Boehmeria holosericea* (ナンバンカラムシ<イラクサ科>), *Komarov's oxytropis*, *Trifolium hybridum* (アカツメクサ<マメ科>), *Trifolium ambiguum* (シロツメクサ<マメ科>), *Delphinium* (ガサンヒエンソウ<キンポウゲ科>), *Campanula hypopolia* (ヒナギキョウ<キキョウ科>), *Homogyne*, *Pteridium aquilinum* (シダレヤナギ<ヤナギ科>), *Vaccinium myrtillus* (コケモモ<ツツジ科>), *Oxytropis lanata*, *Sempervivum ruthenicum*, *Cucurbita maxima* (セイヨウカボチャ<ウリ科>), *Anodendron affine* (サカキカズラ), *Quercus pontica* (コウザンレキ<ブナ科>), *Baccharis angustifolia* (ヒイラギギク<キク科>), *Berlandiera pumila*, *Padus avium* (ケイワミズザクラ<バラ科>), *Onobrychis kachetica*, *Onobrychis inermis*, *Sempervivum ruthenicum*, *Lupinus luteus* (キバナハウチクマメ<マメ科>), *Alcea nudiflora*, *Rhus coriaria* (ヌルデ<ウルシ科>), *Gymnadenia conopsea* (テガタチドリ<ラン科>), *Spiraea media* (ヒトエノシジミバナ<バラ科>), *Adiantum capillus-veneris* (ホウライシダ<ホウライシダ科>), *Adiantum cuneatum*, *Corydalis lutea* (ジョウレツオウキン<ケシ科>), *Ononis arvensis*, *Paeonia arborea* (シャクヤク<キンポウゲ科>), *Paeonia suffruticosa* (ボタン<キンポウゲ科>), *Bauhinia purpurea* (タミヤクヨウヨウテイコウ<マメ科>), *Sorbus pendula* (カシユウジュ<バラ科>), *Arnica species.* (ウサギギク<キク科>), *Nyctanthes arbor-tristis* (ヨルソケイ<クマツヅラ科>).

本発明食品組成物におけるアストラガリンの配合量は、所期の効果が得られる限り特に制限されず、広い範囲から適宜選択することができるが、組成物全重量に基づいて0.00001～80%程度（%は重量%を意味する。以下同様とする）、特に0.0001～70%程度が好ましい。

【0016】

本発明の食品組成物は、添加剤乃至食品原料にアストラガリンを混合し、当該食品形態における常法に従って調製することができる。

【0017】

本発明食品組成物は、各種形態に調製することが可能であり、食品の形態としては、例えば、ジュース、清涼飲料水、ティー等の液体飲料；粉末ジュース、粉末スープ等の粉末飲料；チョコレート、キャンデー、チューインガム、アイスクリーム、ゼリー、クッキー、ビスケット、コーンフレーク、チュアブルタブレット、グミ、ウエハース、煎餅等の菓子類；ドレッシング、ソース等の調味料；パン類、麺類、こんにゃく、練り製品（かまぼこ等）；ふりかけ等が挙げられる。

【0018】

本発明食品組成物は、形態に応じて、通常の商品に含有されるような添加剤乃至食品原料を配合することが好ましい。添加剤としては、例えば、甘味剤、着色剤、抗酸化剤、ビタミン類、香料等が挙げられる。

【0019】

本発明の食品組成物には、生薬、ハーブ（例えば、カモミール、ジンジャー、ローズヒップ等）等の植物そのもの又はその抽出物を配合してもよい。

【0020】

本発明食品組成物は、任意の食品を調製するために使用することができる食品素材として用いることもできる。本発明食品組成物を、食品素材として用いる場合は、既に調製された食品、例えば、市販の飲料等に添加してもよい。

【0021】

本発明食品組成物の摂取量については、その食品の形態、摂取者の年齢、性別その他の条件等により適宜選択されるが、通常アストラガリンの量が、1日当たり体重1kg当たり0.025～3mg程度、好ましくは0.05～1.5mg

程度とするのがよく、1日に1回又は2～4回に分けて摂取することができる。

【0022】

本発明食品組成物は、I型アレルギー予防作用を有するため、健康食品、機能性食品、栄養補助食品、特定保健用食品、病者用食品等として使用することができる。

【0023】

本発明食品組成物は、家畜の飼料乃至ペットフードとして使用することも可能である。これらは、上記食品組成物と同様に、飼料乃至ペットフードに用いられている形態であればいずれの形態であってもよく、通常飼料乃至ペットフードに含有される添加剤乃至食品素材と組み合わせて、常法に従って種々の形態に調製することができる。

【0024】

また、アストラガリンの含有量、飼料乃至ペットフードの摂取量等については、本発明所期の効果を発揮できるようなものであれば特に限定はされず、その形態、家畜乃至ペットの種類等により適宜選択されるものであり、例えば、上記食品組成物の場合と同様とすることができる。

【0025】

2. 肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物

本発明の化粧品組成物は、肌荒れ、例えば、本発明食品組成物について例示されたようなI型アレルギーが関与するアレルギー性疾患に伴う肌荒れの改善作用を有する化粧品組成物として使用することができる。

【0026】

化粧品組成物に配合するアストラガリンは、合成されたものであってもよいし、アストラガリンを含有する植物由来のものであってもよい。

【0027】

本発明化粧品組成物におけるアストラガリンの配合量は、所期の効果が得られる限り特に制限されず、広い範囲から適宜選択することができるが、組成物全量に基づいて0.00001～80%程度、特に0.0001%～70%程度が好ましい。

【0028】

化粧品形態としては、各種の形態が目的に応じて選択でき、具体的には、石鹸、洗顔料、化粧水、乳液、ファンデーション、口紅、リップクリーム、クレンジングクリーム、マッサージクリーム、パック、ハンドクリーム、ハンドパウダー、ボディシャンプー、ボディローション、ボディクリーム、浴用化粧品等が挙げられる。

【0029】

本発明の化粧品組成物は、各形態における通常の使用法により使用することができる。また、ハンドパウダー等の粉体状の化粧品は、ゴム手袋等の内面に予め塗布しておき、これを着用することにより使用することもできる。

【0030】

本発明化粧品組成物は、アストラガリンを必須含有成分として、これを適当な担体と共に用いて、一般的な化粧品の形態として実用される。

【0031】

本発明化粧品組成物に利用される担体としては、化粧品の形態に応じて通常使用される担体から適宜選択することができ、例えば、結合剤、界面活性剤、保湿剤、充填剤、増量剤、湿潤剤等の希釈剤又は賦形剤が挙げられる。

【0032】

更に、本発明化粧品組成物中には、必要に応じて防腐剤、着色剤、保存剤、抗酸化剤、香料等を含有させることもできる。

【0033】

また、本発明の化粧品組成物には、アロエ、ドクダミ、ヨモギ等の化粧品組成物に一般的に配合されているような生薬又はハーブを配合してもよい。

【0034】

本発明化粧品組成物は、その形態における常法に従って調製することができる。

【0035】

本発明化粧品組成物の使用量は、本発明所期の効果を発揮できるような量であれば特に限定されず、その形態、肌荒れの程度等により適宜選択される。

【0036】

3. I型アレルギー予防乃至治療剤

本発明の予防乃至治療剤は、I型アレルギーが関与するアレルギー性疾患の予防乃至治療に用いることができる。

【0037】

I型アレルギーが関与するアレルギー性疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患（アトピー）、アレルギー性接触皮膚炎、花粉症、蕁麻疹等が挙げられる。これら疾患の中でも、花粉症、アトピー性皮膚炎の予防乃至治療剤として好ましく使用できる。

【0038】

本発明予防乃至治療剤に含有されるアストラガリンは、合成されたものであってもよく、アストラガリンを含有する植物由来のものであってもよい。

【0039】

本発明予防乃至治療剤におけるアストラガリンの配合量は、所期の効果が得られる限り特に制限されず、広い範囲から適宜選択することができるが、0.00001～80%程度、特に0.0001～70%程度が好ましい。

【0040】

本発明予防乃至治療剤は、アストラガリンを必須含有成分として、これを適当な製剤学的に許容される担体と共に用いて、一般的な医薬製剤の形態として実用される。

【0041】

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤等の固形製剤；内用散剤、外用散剤、パウダー等の粉体制剤；液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、シロップ剤、ローション剤、エアゾール剤、点眼剤等の液状製剤；軟膏剤等のクリーム状の製剤；パップ剤等が挙げられる。

【0042】

本発明予防乃至治療剤に利用される上記製剤学的に許容される担体としては、製剤の使用形態に応じて通常使用される、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、吸収促

進剤、保湿剤、吸着剤、滑沢剤、充填剤、増量剤、付湿剤等の希釈剤又は賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択して使用される。

【0043】

更に、本発明予防乃至治療剤には、必要に応じて防腐剤、甘味剤、着色剤、抗酸化剤、保存剤、香料、風味剤等や他の医薬品を含有させ、医薬製剤として調製することもできる。

【0044】

上記医薬製剤は、当該形態における常法に従って調製することができる。

【0045】

上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、その製剤形態に応じて投与され、例えば、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、内用散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等は経口投与され、外用散剤、パウダー、ローション剤、軟膏剤、パップ剤等は経皮投与される。注射剤は、整脈内に、或いは筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内に投与される。エアゾール剤は点鼻薬として投与することができる。

【0046】

また、投与方法には、液状製剤を、マスクに浸漬、コーティング、噴霧等した後乾燥させ、該マスクを患者（特に花粉症患者）が着用することにより投与する方法や、パウダー等の粉体製剤を、ゴム手袋等の内面に予め塗布し、これを患者が着用する方法も含まれる。

【0047】

上記医薬製剤の投与量については、その製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常アストラガリンの量が、1日体重1kg当たり0.025~3mg程度、好ましくは0.05~1.5mg程度とするのがよく、1日に1回又は2~4回に分けて投与することができる。

【0048】

【実施例】

本発明を実験例及び処方例により説明するが、本発明の範囲は、これらのみに

限定されるものでない。

【 0 0 4 9 】

下記の実験例 1 で用いた実験系は I 型アレルギーのスクリーニングとして代表的なものであり、これによりアストラガリンの I 型アレルギー抑制作用を試験した。

【 0 0 5 0 】

実験例 1 : マウス受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 抑制効果

5 週齢の ddY 系雄性マウス 10 匹を日本エスエルシー (株) より購入し、室温 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ 、明暗サイクル 12 時間 (明期 7:00~19:00) の条件下飼育した。マウスは 1 ケージ 5 匹飼いとし、標準餌 (ラボ MR ストック、日本農産工業 (株)) で 7 日間予備飼育後、1 群 5 匹として試験に供した。アストラガリンは蒸留水にて 0.025% (w/v) に調製し、金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与し (1.25mg/5ml/kg) (アストラガリン投与群)、コントロール群には蒸留水を強制経口投与 (5ml/kg) した。投与 1 時間後に右側耳介に Anti-DNP マウス IgE 抗体 ($10 \mu\text{g/ml}$) を、左側耳介に生理食塩水を各々 $20 \mu\text{l}$ ずつ皮内注射した。皮内注射 24 時間後に DNP-BSA (1mg/ml) $100 \mu\text{l}$ を尾静脈注射し、その 15 分後に両側耳介厚をチックネスゲージ (thickness gauge) ((株) 尾崎製作所) で 3 回測定した。下記数式 1 により耳介浮腫率を求め、下記数式 2 より耳介浮腫抑制率を求めた。測定値は平均値と標準偏差で表した。

【 0 0 5 1 】

【数 1】

$$\text{耳介浮腫率}(\%) = \frac{\text{右側耳介の厚さ} - \text{左側耳介の厚さ}}{\text{左側耳介の厚さ}} \times 100$$

【 0 0 5 2 】

【数 2】

耳介浮腫抑制率(%) =

$$100 - \frac{\text{アストラガリン投与群の平均浮腫率}}{\text{コントロール群の平均浮腫率}} \times 100$$

【0053】

蒸留水を投与したコントロール群では、左側耳介厚が $0.270 \pm 0.017\text{mm}$ であるのに対し、右側耳介厚が $0.343 \pm 0.040\text{mm}$ まで肥厚し、耳介浮腫率は $27.2 \pm 12.5\%$ であった。一方、アストラガリン投与群では、左側耳介厚が $0.242 \pm 0.013\text{mm}$ であるのに対し、右側耳介厚が $0.286 \pm 0.017\text{mm}$ まで肥厚し、耳介浮腫率は $18.2 \pm 5.0\%$ であった（図1参照）。アストラガリン投与群はコントロール群に比べ耳介浮腫を抑制しており、耳介浮腫抑制率は33%であった。

【0054】

実験例1により、アストラガリンにI型アレルギーを抑制する作用があることが確認された。

【0055】

I型アレルギー反応では感作された肥満細胞又は好塩基球からヒスタミン等の化学伝達物質の遊離を伴う。そこで本発明者は、実験例1でアストラガリンのI型アレルギーの抑制作用を確認した後、アストラガリンのヒスタミン遊離抑制効果の有無を確認するために下記の試験を行った。

【0056】

実験例2：ヒト全血を用いたヒスタミン遊離抑制試験

ヒト全血は健常なボランティアよりヘパリン採血を行い調製した。ヘパリン全血1に対し、ヒスタミン遊離緩衝液（IMMUNOTECH）を6の割合で調製した血液200 μl と、ヒスタミン遊離緩衝液で調製したアストラガリン（33 μM ）、ケンフェロール（33 μM ）又はエピネフリン（陽性対照：1638 μM ，4917 μM ）100 μl を、1.5mlエッペンドルフチューブにとり、氷冷下30分放置した（最終被験物質濃度、アストラガリン11 μM 、ケンフェロール11 μM 、エピネフリン546 μM 及び16

39 μ M)。

【0057】

その後、遠心分離を行い(3000rpm、5分、4℃)、上清除去した細胞にヒスタミン遊離緩衝液300 μ lを再度混合した。混合液に1 mg/mlのCRA-1(抗ヒトFc ϵ RI receptor抗体、コスモバイオ(株)) 4.5 μ lを添加後(最終濃度15 μ g/ml)、37℃にて30分間インキュベートした。遠心(3000rpm、10分、4℃)後の上清に含まれるヒスタミンの量を、ヒスタミンEIAキット(IMMUNOTECH)で測定した。下記数式3を用いて、検量線から算出したヒスタミン量からヒスタミン遊離抑制率(%)を求めた。測定はN=3で行い、平均値と標準偏差で表した。

【0058】

【数3】

ヒスタミン遊離抑制率(%)=

$$100 - \frac{\text{被験物質のヒスタミン量} - \text{陰性コントロールのヒスタミン量}}{\text{陽性コントロールのヒスタミン量} - \text{陰性コントロールのヒスタミン量}} \times 100$$

【0059】

被験物質のヒスタミン量：被験物質とCRA-1を加えた細胞から遊離するヒスタミン量 (n mole)、

陽性コントロールのヒスタミン量：CRA-1のみを加えた細胞から遊離するヒスタミン量 (n mole)、

陰性コントロールのヒスタミン量：無処置細胞から遊離するヒスタミン量 (n mole)。

【0060】

図2にアストラガリン、ケンフェロール及び医薬品であるエピネフリンのヒスタミン遊離抑制結果を示した。11 μ Mアストラガリンのヒスタミン遊離抑制率は50 \pm 7%、11 μ Mケンフェロールのヒスタミン遊離抑制率は31 \pm 9%、陽性対照であるエピネフリンのヒスタミン遊離抑制率は546 μ Mで31 \pm 3%及び1639 μ Mで55 \pm 4%であった。アストラガリン(ケンフェロール-3-グルコシド)はケンフェロールよりも有意にヒスタミンの遊離を抑制し、約150倍濃度のエピネフリンと同

程度のヒスタミン遊離抑制活性を有していた。

【0061】

以下の処方例1～4に、処方例示す。これらは、その形態における常法に従って製造できる。

【0062】

処方例1：チュアブル錠	(mg)
アストラガリン	5
キシリトール	300
アスパルテーム	4
ステアリン酸マグネシウム	10
香料	1。

【0063】

処方例2：チューインガム	(g)
ガムベース	20
粉糖	60.5
水飴	18
香料	1
アストラガリン	0.5
全量	100。

【0064】

処方例3：アイスクリーム	(g)
濃縮乳	30
生クリーム	30
砂糖	18
乳化剤	0.3
安定剤	0.5
香料	0.3
卵抽出物	1
アストラガリン	0.5

水	19.4
全量	100。

【0065】

処方例4：チョコレート	(g)
カカオマス	22
全脂粉乳	10
カカオバター	19.9
ラクトース	5
砂糖	40
香料	0.1
卵抽出物	1
アストラガリン	2
全量	100。

【0066】

【発明の効果】

ケンフェロール-3-グルコシド（アストラガリン）は、I型アレルギーの抑制効果を有している。従って、アストラガリンを含有する食品組成物又は薬剤は、I型アレルギーが関与する疾患の予防乃至治療のために使用することができる。また、アストラガリンを含有する化粧品組成物は、肌荒れ、例えばI型アレルギーに伴う肌荒れの改善のために使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

ケンフェロール-3-グルコシド（アストラガリン）のマウス受身アナフィラキシー（PCA）抑制効果を示す図である（実験例1）。

【図2】

アストラガリンのヒスタミン遊離抑制効果を示す図である（実験例2）。

【書類名】 図面

【図 1】

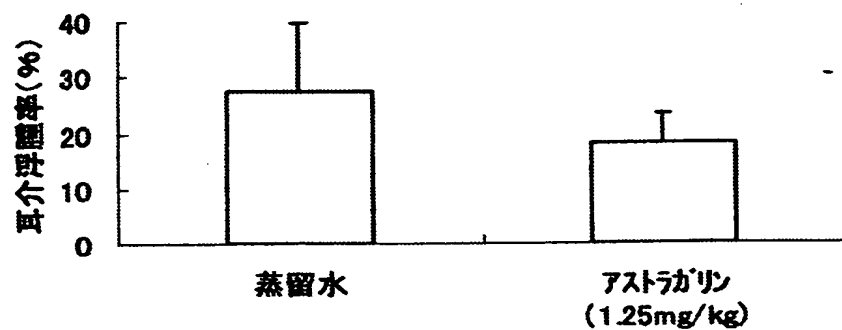


図 1 アストラガリンのマウス受身アナフィラキシー(PCA)抑制効果

【図 2】

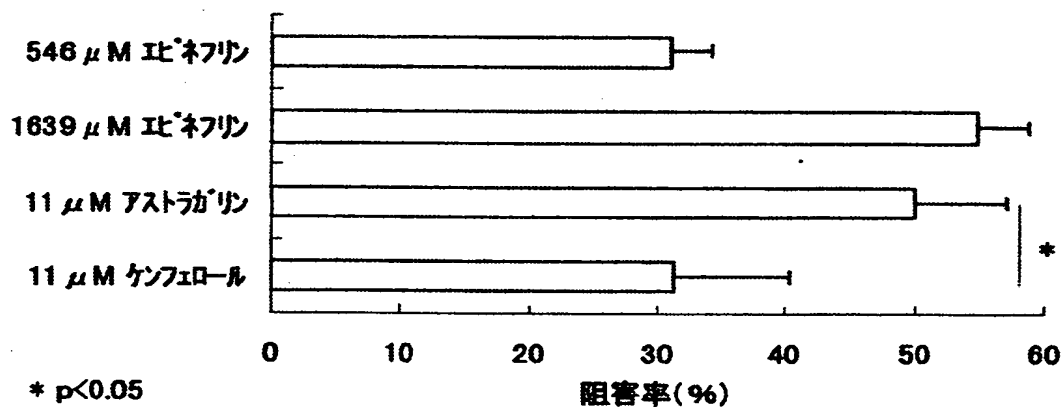


図 2 アストラガリンのヒト全血を用いたヒスタミン遊離抑制効果

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた I 型アレルギー抑制効果を有する食品組成物及び医薬、並びに優れた肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物を提供する。

【解決手段】 ケンフェロール-3-グルコシドを含有する I 型アレルギー予防食品組成物、ケンフェロール-3-グルコシドを含有する肌荒れ改善作用を有する化粧品組成物及びケンフェロール-3-グルコシドを含有する I 型アレルギー予防乃至治療剤。

【選択図】 図 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000106324]

1. 変更年月日	1990年 8月23日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府高槻市朝日町3番1号
氏 名	サンスター株式会社